Purine synthesis

دايما أنا بصنع purine nucleotides *عشان لو ال purine صنعته لوحده كدة هيبقى عرضة لانه يتكسر على طول*

عندي طريقتين للتصنيع و هما ال **de novo** و دي من ببدأ من الصفر

و ال **salvage** اللي هي بتنقذ ال purine من انها تتكسر

و ال salvage system دة مهم جدا لأسباب هي:

1. فيه tissues ما بتعرفش تعمل de novo اصلا زي ال brain, red cell precursors and neutrophils
2. كما انه بيقلل احتياجي لل de novo اللي بيستهلك طاقة كتير
3. بيقلل كمان من انتاج ال uric acid لأنه بيلحق ال purines قبل ما تتكسر ل uric acid و يرجعها purine nucleotides

بالنسبة لل **de novo system**

لازم ابقى عارف كل حتة في ال purine ring جت منين

N3 – N9: amide nitrogen of glutamine

C2 – C8: Formyl THF

N1: aspartate

C6: CO_2

C4 – C5 – N7: Glycine

من الكلام دة استنتج ان لو معنديش folate مش هعرف اصنع purines و نقص ال folate دة ممكن يكون بسبب ال diet مفهوش folate اللي هو vitamine B9

و لذلك نقص ال folate بيعمل **macrocytic anemia** لأن الخلايا مش عارفة تنقسم بالتالي يفضل حجمها كبير

و لنفس السبب يحصل **leucopenia**

VISIT…

LANZAROTE

Caliente.COM

ممكن يكون سبب النقص methotrexate دة بيخلي ال folate ما يتحولش ل THF عن طريق competitive inhibition

و بالتالي ال *methotrexate is anti-cancer drug*

بيتدي ال de novo بتصنيع ال **ribose phosphate** و دي بجيبه من ال HMP

بعد كدة بضيف pyrophosphate من ال ATP بال **PRPP synthetase**

كدة بقى عندي ribose ماسك فيه phosphate in carbon 5

و ماسك فيه pyrophosphate in carbon 1

بعد كدة هشيل ال pyrpophosphate و احط مكانها nitrogen من ال **glutamine** بال **amidotransferase**

كدة عندي **5 phosphoribosylamine**

و دي ال **committed step for purine synthesis** يعني كدة انا دخلت بالفعل في تصنيع ال purines

اللي قبلها مكنتش committed عشان ال PRPP ليه استعمالات أخرى

و ال nitrogen اللي انا بدأت بيها دي تمثل N9 in purine ring

بعد كدة بضيف بقية مكونات ال ring عليها بتفاصيل غير مطلوبة مننا

ال enzymes اللي هيكون عليها ال regulation هي **PRPP synthetase** and **amidotransferase**

أول nucleotide بيتكون عندي هو ال **inosine monophosphate** ال nucleotide بتاع ال hypoxanthine

بعد كدة بصنع منه ال guanine and adenine nucletotides

بالنسبة لل **adenine** :

بدخل **aspartate** مكان ال oxygen بال **adenylosuccinate synthetase** و دة محتاج **GTP**

بعد كدة بفك ال succinate و بشيل منه hydrogen يعني بطلع fumarate بال adenylosuccinate lyase

اللي اتبقى يبقى AMP

بالنسبة لل guanine:

بعمل الأول oxidation لل inosine monophosphate عند C2 بال dehydrogenase وكدة أنا حولت ال hypoxanthine to xanthine

بعد كدة أضيف amino مكان ال oxygen اللي انا لسة مدخلها بال amidotransferase و دة محتاج ATP

ال amino المرة دي جت من ال glutamine

يعني ال amino of GMP جت من glutamine

و ال amino of AMP جت من ال aspartate

و تصنيع ال GMP محتاج ATP

و تصنيع ال AMP محتاج GTP

و دة بيخلي فيه equilibrium بين ال 2

Purine nucleotides catabolism

أول حاجة بشيل ال phosphate بال nucleotidase

و بكدة يتحولوا ل nucleosides

بعد كدة بنشيل ribose and amino group

بالنسبة لل adenosine :

بشيل ال amino group الأول بال adenosine deaminase و أضيف water

اللي طلع هو ال inosine

بعد كدة بشيل ال ribose بال purine nucleoside phosphorylase

بضيف ال phosphate على C1 لأن دي اللي كان ماسك بيها

يتبقى **hypoxanthine** يحصله oxidation و يتحول الى **xanthine**

<u>بالنسبة لل guanosine:</u>

يشتغل عليه ال **purine nucleoside phosphorylase** يشيل ال ribose الأول يعني *عكس ال adenosine* شلت ال amino group الأول

بعد كدة أشيل ال amino group بال **guanase** و يتحول إلى **xanthine**

ال xanthine بعد كدة يتحول ل **uric acid** بال **xanthine oxidase**

Salvage system

<u>الحاجات اللي بيحصلها salvage هي</u>

Adenosine – inosine – guanine - guanosine

بس ال guanosine بيتكسر بسرعة جدا ل guanine بالتالي ال salvage system أقل أهمية فيه

لا يلزم اني أعمل salvage لل adenine لأنه متكونش في ال catabolism pathway و مع ذلك فيه enzyme يعمل salvage لل adenine بس دة أقل أهمية

فكرة ال salvage

بحول ال purines إلى purine nucleotides بإضافة ribose and phosphate

أو بحول ال purine nucleosides إلى purine nucleotides بإضافة phosphate

و الأهم هو salvage of purines عشان ال purine nucleosides بتتكسر بسرعة

بعمل phosphoribosilation of purines اللي هما ال hypoxanthine and guanine دول الأساس بال **hypoxanthine guanine phosphoribosyil transferase** و اختصاره **HGPRT**

و ممكن أعمل لل adenine بال **APRT** بس دة أقل أهمية

الطريقة التانية اني أحول ال purine nucleosides إلى purine nucleotides بإضافة phosphate

و دة بيتم ب adenosine kinase في حالة ال adenosine or و deoxyadenosine والناتج يبقى AMP or dAMP

و يتم بال deoxycytidine kinase في حالة ال deoxycytidine or deoxyguanosine والناتج يبقى dCMP or dGMP

ال guanosine ملوش enzyme يشتغل عليه لأنه بيتكسر سريعا

ال nucleotides monophosphate ملهاش لازمة هنا

لازم أحولها إلى nucleotides triphosphate

بعمل لل monophosphate مرتين phosphorylation ب **2 kinases**

الأول specific لكل nucleotide

التاني non specific يشتغل على أي nucleotide

لو عايز أعمل deoxynucleotides بشتغل على nucleotide diphosphate بال **ribonucleotide reductase**

و ال enzyme دة بيحصله inhibition by dATP and dGTP

بس ال dATP stronger inhibitor

Regulation

PRPP synthatase and glutamine amidotransferase are key enzymes

ال **PRPP synthetase** بيحصله negative feedback inhibition بال , GMP , AMP , GDP , ADP

ال **glutamine amidotransferase** بيحصله negative feedback inhibition بال IMP , AMP , GMP

و زيادة ال PRPP بيزود نشاط ال **PRPP synthetase** كزيادة في ال substrate

ال **adenylosuccinate synthetase** بيبقى activated by GTP and inhibited by AMP

و ال **IMP dehydrogenase** بيحصله inhibition by GMP

و ال **GMP synthetase** بيحصله activation by ATP

و زي ما قلنا دة بيخلي فيه balance بين ال ATP and GTP

مع العلم ان ال balance دة هو إن ال **ATP كميته أكتر 6 مرات من ال GTP**

و دة عشان استعمالاته أكتر في الخلية

ال caffeine هو methyl xanthine يعني مش بيتحول ل uric acid

لو زاد ال uric acid عن **7mg/dl** يبقى **hyperuricemia**

و لو قل عن **2 mg/dl** يبقى **hypouricemia**

Uric acid is more soluble in alkaline medium

و عشان كدة اللي عنده uric acid كتير بنعمله alkalinization of urine و إلا هيترسب و يعمله stones

*Uric acid excretion in urine is **400-600 mg***

ودة معتمد على ال diet